

《原 著》

肥大型心筋症における ^{123}I -BMIPP 心筋シンチグラフィの意義

——左室局所機能障害との関係——

両角 隆一* 石田 良雄* 堀 正二* 鎌田 武信*
 山上 英利** 小塚 隆弘** 楠岡 英雄*** 西村 恒彦***

要旨 肥大型心筋症 (HCM) における局所心筋脂肪酸代謝異常 (β -メチル-p-(^{123}I)-ヨードフェニルペンタデカン酸: ^{123}I -BMIPP の心筋取り込み異常) と左室壁厚および局所左室壁運動異常 (局所拡張能) との関係を検討すべく, HCM 9 例および胸痛症候群 4 例に対し, ^{123}I -BMIPP 心筋 SPECT, 運動負荷/再分布 Thallium-201 心筋 SPECT (^{201}Tl) および心電図同期マルチゲート心ブールシンチ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識赤血球) を行った. ^{123}I -BMIPP 心筋 SPECT および ^{201}Tl は, 左室全体を 13 のセグメントに分け, 3 段階の scoring (defect score: DS) を行って局所心筋摂取量を定量的に評価した. 局所拡張機能は, 心ブールシンチ・セクタ解析により求めた. 各セクタの容積曲線より, 局所最大左室充満速度 (rPFR), 局所最大左室充満速度到達時間 (rTPFR) および局所拡張早期 3 分の 1 充満速度 (1/3 fil) の 3 つの指標を求め局所拡張期能を評価した.

その結果, ^{123}I -BMIPP 心筋 SPECT 異常は主として壁肥厚の著しい部位に認められたが, 著しい非対称性中隔肥厚を認める症例でも ^{123}I -BMIPP 集積異常が認められない場合があり, 必ずしも肥厚の程度との関連は明らかでなかった. しかし, 中隔肥厚 (+) かつ ^{123}I -BMIPP 欠損 (+) 部の局所左室拡張能は, ^{123}I -BMIPP 欠損 (-) 部位に比し有意に低下しており, さらに後側壁部位と中隔部位の局所拡張機能指標の差 (d-rTPFR および d-1/3 fil) は中隔部 DS と正の相関関係を認めた (vs. d-rTPFR: $r=0.71$, $p<0.05$, vs. d-1/3 fil: $r=0.69$, $p<0.05$). ^{123}I -BMIPP 心筋 SPECT 像は, 肥厚の程度よりもむしろ局所の拡張機能障害との間に密接な関係が認められ, 本症における臨床の有用性が示唆された.

(核医学 30: 1037-1047, 1993)

I. はじめに

肥大型心筋症 (HCM) は, 左室拡張機能障害を特徴とする疾患であり^{1,2)}, 拡張期 stiffness の上昇, 弛緩速度の低下, 拡張期最大充満速度の低下, 左房収縮の左室充満への寄与率の上昇などが認められる. また, 局所解析では, 心筋肥厚部に強い拡張

機能障害があり, 拡張期 asynchrony を呈し, かかる asynchrony の効果によっても左室拡張期不全が助長されると報告されている²⁵⁾. 拡張機能障害の原因は, 主として心筋肥大とそれに伴う線維化 (コラーゲンの増加) に起因すると考えられてきたが, 最近では心筋細胞自身の代謝性の変化の関与も推定され, 交感神経機能異常, 細胞膜異常, エネルギー代謝異常に起因する病態が注目されている. 臨床的にも, カルシウム拮抗剤あるいは β -blockade による心機能の改善が報告されているが, これらは心筋代謝異常の存在を示唆するものである^{3,4)}. そこでわれわれは, 心筋脂肪酸代謝の状態を推定し得る SPECT 製剤として開発された β -メチル-p-(^{123}I)-ヨードフェニルペンタデ

* 大阪大学医学部第一内科

** 同 放射線科

*** 同 トレーサ情報解析

受付: 5 年 3 月 23 日

最終稿受付: 5 年 5 月 12 日

別刷請求先: 吹田市山田丘 2-2 (☎ 565)

大阪大学医学部第一内科 (心研)

両角 隆一

カン酸 (^{123}I -BMIPP) を用いて、HCM の心筋肥厚部における脂肪酸代謝異常を観察し、さらに心電図同期マルチゲート心プールシンチグラフィを用いて左室局所拡張機能障害を評価し、両者の関係を検討した。

II. 対 象

病歴、心電図、心エコー図、心臓カテーテル検査 (心筋生検) から診断された肥大型心筋症 9 例 (平均年齢 61 ± 11 (SD) 歳, 全例男性) と冠動脈造影所見正常の胸痛症候群 4 例 (平均年齢 58 ± 4 歳, 全例男性) の合計 13 例を対象とした。高血圧合併例および明らかな家族歴を有する症例は含まれていない。また、左室駆出率は全例 55% 以上であり、うっ血性心不全合併例は含まれなかった。

III. 方 法

(1) ^{123}I -BMIPP 心筋 SPECT および ^{201}Tl 心筋 SPECT

検査当日朝より服薬を中止し、日立メディコ社製大視野ガンマカメラ (150-DT) を用いて撮像を行った。撮像は、RAO 45 度より LPO 45 度までの 180 度カメラ回転で、32 step, 40 秒/step (^{201}Tl は 30 秒/step) にてデータ収集を行った (matrix 64×64)。データ処理には、日立メディコ社製データ処理装置 (HARP II) を用いた。 ^{123}I -BMIPP 心筋 SPECT は、安静時撮像で、111 MBq 静注 20 分後から撮像した。 ^{201}Tl 心筋 SPECT は、座位自転車エルゴメータを用いた最大運動負荷法を用いて、負荷終了 1 分前に 74 MBq 静注した後、5 分後に初期像を、3 時間後に後期像を撮像した。

(2) SPECT 像のデータ処理

SPECT 像の評価は、短軸断層像および垂直面長軸断層像の再構成を標準的な方法で行い、心基部と心尖部寄りの短軸像 2 断面と垂直面長軸像 1 断面を選択し、Fig. 1 のように区画化した心筋 13 セグメントにおいて集積度を判定した。また、13 セグメントのうち、#5, 6, 11, 12 は心室中隔、#2, 3, 8, 9 は後壁領域とみなした。判定は、3 年以上経験の RI 診断医 2 名の合意により、各セグメン

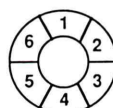
トについて、defect (score 2), low uptake (score 1), normal (score 0) の 3 段階で行い、各症例で score の合計 (defect score, DS) を算出した。

(3) 心電図同期マルチゲート心プールシンチグラフィ (RNA)

in vivo 標識 Technetium-99m (^{99m}Tc) 赤血球 (1,110 MBq) をトレーサとする RNA (平衡時法) を、modified LAO に設定した日立メディコ社製ガンマカメラ (GAMMA VIEW-H) を用いて施行し、左室機能評価を行うとともに、セクタ解析に基づく局所機能評価を行った。セクタ解析では、Fig. 2 のように、拡張末期左室輪郭抽出ののち、そのカウント重心に基づいて左室を、中隔 (sector 1), 下壁 (sector 2), 後側壁 (sector 3), 前壁 (sector

● Defect score:

2= defect, 1= low uptake, 0= no defect



Basal Short-axis



Apical Short-axis



Vertical Long-axis

Fig. 1 Visual interpretation of regional tracer (^{123}I -BMIPP) distribution. Determination of defect score in ^{123}I -BMIPP tomograms.

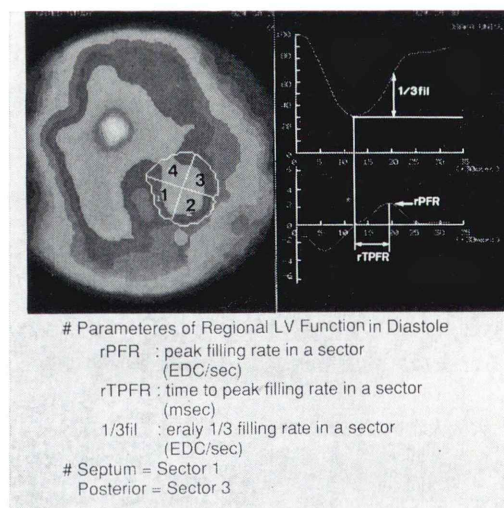


Fig. 2 Sector analysis. Upper (left): End diastolic planar image. Upper (right): Regional volume curve and first derivative curve in the 1 or 3 sector.

4) の 4 セクタに分割し、各セクタの一心周期時間放射能曲線を求め、局所機能指標を抽出した。時間放射能曲線は、variable ROI 法で計測し、background 処理を行った曲線をさらに 3 次項フーリエ近似することによって作成した。本近似曲線から、各セクタにおいて、局所駆出率 (rEF)、局所最大充満速度 (rPFR)、曲線の最小値から最大充満速度に達するまでの時間 (rTPFR)、拡張早期 1/3 の時相での充満率 (1/3 FF) を計測した。なお、ほぼ同年齢の正常例 4 例を対照として用いた。

(4) 壁厚の評価

僧帽弁腱索レベルの M モード心エコー図より、心室中隔厚 (IVSth)、後壁厚 (PWth) および心室中隔厚/後壁厚比 (IVS/PW) を測定した。

IV. 結 果

(1) ^{123}I -BMIPP 心筋 SPECT 像

冠動脈造影が正常であった胸痛症候群の 4 例で

は、 ^{201}Tl および ^{123}I -BMIPP の両心筋 SPECT 像に異常を認めなかった。HCM では、ASH が認められた症例 8 例において、 ^{123}I -BMIPP 欠損像が 5 例に認められ、いずれも肥厚部である中隔部に限局した。このうち、2 例は score 2、3 例は score 1 の欠損像を示した。他の 3 例では、高度中隔肥大にもかかわらず ^{123}I -BMIPP 中隔部欠損像は観察されなかった。心尖部肥大型の HCM の 1 例は、欠損像を示さなかった。 ^{201}Tl 心筋 SPECT (後期再分布像) と比較すると、 ^{123}I -BMIPP 中隔部欠損が認められた 5 例のうち 4 例に ^{201}Tl 中隔部欠損像が観察された。しかし、この 4 例では、

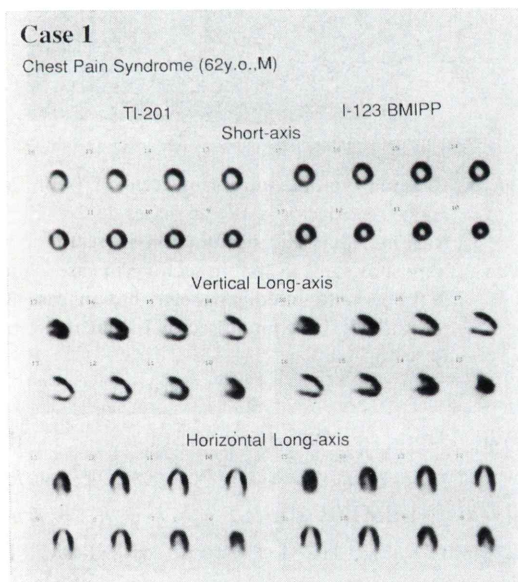


Fig. 3 Cardiac oblique tomographic images of ^{201}Tl - and ^{123}I -BMIPP myocardial SPECT in a chest pain syndrome patient (Case 1). Upper panels: Short-axis images. Middle panels: Vertical long-axis images. Lower panels: Horizontal long-axis images. There is no defect in these ^{201}Tl - and ^{123}I -BMIPP images.

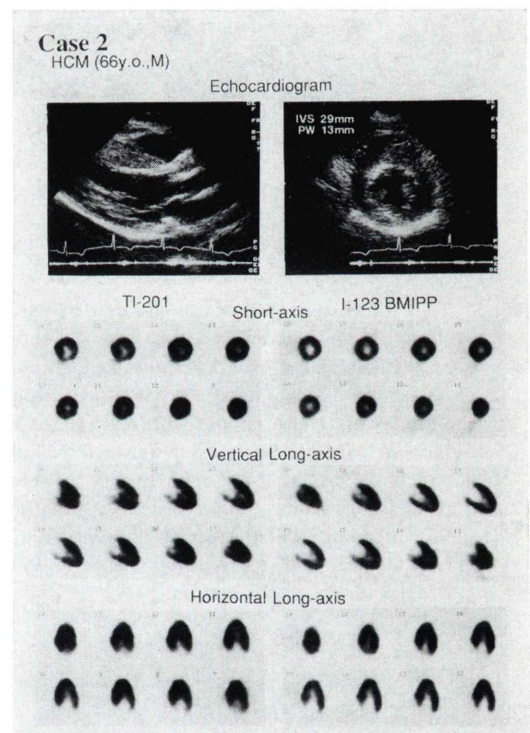


Fig. 4 Two dimensional echocardiograms (left-parasternal long axis view, right-parasternal short axis view) and Cardiac oblique tomographic images of ^{201}Tl - and ^{123}I -BMIPP myocardial SPECT in a HCM patient with ASH (Case 2). Upper panels: Short-axis images. Middle panels: Vertical long-axis images. Lower panels: Horizontal long-axis images. There is no defect in these ^{201}Tl - and ^{123}I -BMIPP images.

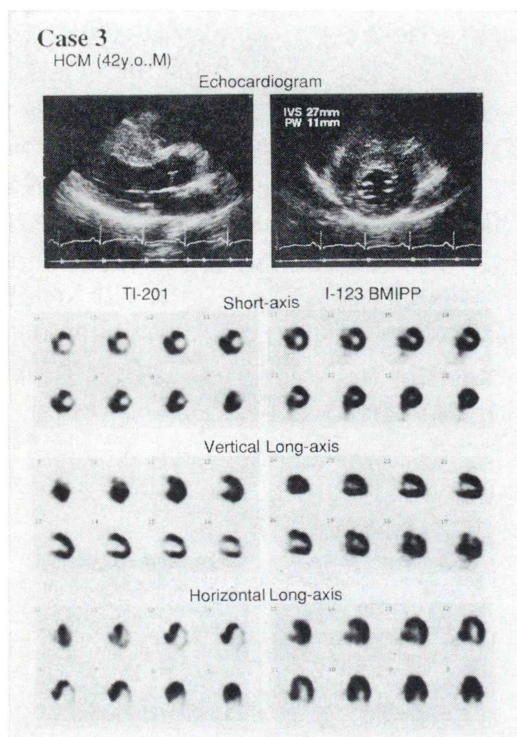


Fig. 5 Two dimensional echocardiograms (left-parasternal long axis view, right-parasternal short axis view) and Cardiac oblique tomographic SPECT in a HCM patient with ASH (Case 3). Upper panels: Short-axis images. Middle panels: Vertical long-axis images. Lower panels: Horizontal long-axis images. Low uptake areas in ^{201}Tl are seen in the septum and lateral wall, and a low uptake area in ^{123}I -BMIPP is seen in the septum.

^{123}I -BMIPP 欠損像の方が ^{201}Tl 欠損像よりも高度で広範囲にわたっていた。 ^{201}Tl 像では、さらに非肥厚部位である後側壁の欠損像が 4 例に観察されたが、同部位はいずれの症例でも ^{123}I -BMIPP の集積異常が観察されなかった。Fig. 3 に胸痛症候群の 1 例の、Fig. 4 に ASH (+) の HCM で ^{123}I -BMIPP 欠損像が認められなかった 1 症例の、Fig. 5 に ASH (+) の HCM で中隔部に限局した ^{123}I -BMIPP 欠損像が認められた 1 症例の各検査所見を示した。Fig. 4 の症例は、IVSth 29 mm、

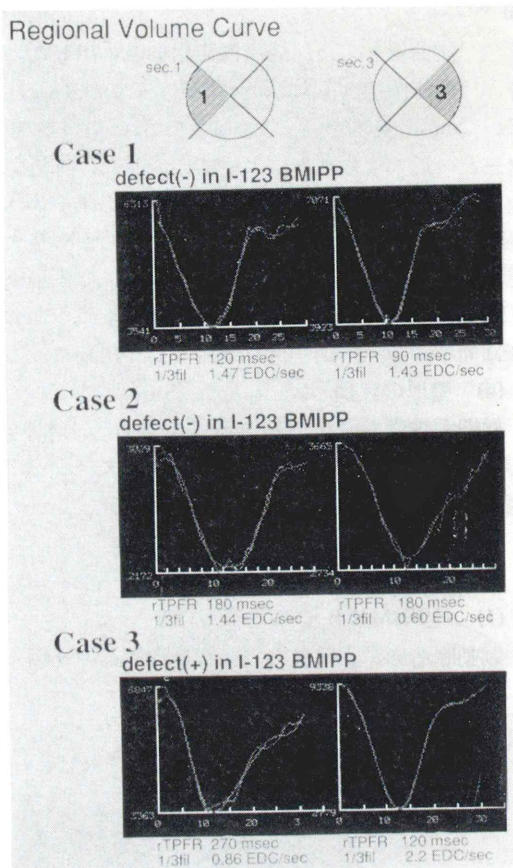


Fig. 6 Regional volume curves of sector 1 (septum) and 3 (posterior wall) in cases 1, 2 and 3. Regional diastolic dysfunction in sector 1 is almost as same as that in sector 3 in case 1 and 2 (upper and middle panels), but in case 3, diastolic dysfunction in sector 1 is greater than in sector 3.

PWth 13 mm, Fig. 5 の症例は IVSth 27 mm, PWth 11 mm で、いずれも ASH を認めたが、肥大した中隔の ^{123}I -BMIPP 集積は、前者が正常、後者が集積低下を示し、HCM では必ずしも ^{123}I -BMIPP 集積異常と壁肥厚は一致しなかった。また、Fig. 5 の症例では、肥大を認める中隔部は、 ^{123}I -BMIPP 欠損とともに ^{201}Tl の集積低下が観察されたが、非肥大部の後側壁部位は、 ^{123}I -BMIPP 正常集積に対して ^{201}Tl の明らかな欠損像が観察され、両トレーサの心筋分布の解離が注目された。

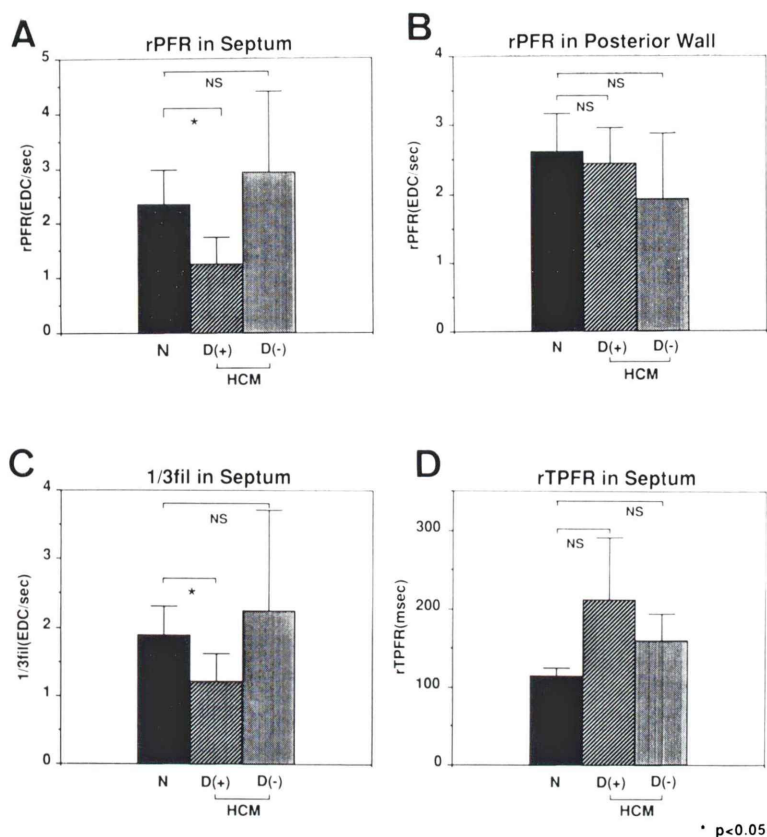


Fig. 7 The parameters of regional diastolic abnormality (rPFR, rTPFR, 1/3fil) in the three groups (chest pain syndrome—N, HCM with ^{123}I -BMIPP defect—Gp D(+), HCM without ^{123}I -BMIPP defect—Gp D(-)). A (upper left): rPFR in septum with ^{123}I -BMIPP defect is significantly decreased more than in septum without ^{123}I -BMIPP defect. B (upper right): rPFRs in posterior wall without ^{123}I -BMIPP defect are not different between the three groups. C (lower left): 1/3fil in septum with ^{123}I -BMIPP is depressed more than in septum without ^{123}I -BMIPP. D (lower right): rTPFR in septum with ^{123}I -BMIPP defect tend to be prolonged more than in septum without ^{123}I -BMIPP defect.

(2) 左室局所機能評価

ASH(+) の HCM 8 例を、 ^{123}I -BMIPP 欠損(+) 群 (ASH-A 群) 5 例、 ^{123}I -BMIPP 欠損(-) 群 (ASH-B 群) 3 例の二群に分け、正常群と局所機能の比較を行った。Fig. 6 上段 (Case 1) に正常群の、中段 (Case 2) に ASH-A 群の、下段 (Case 3) に ASH-B 群の代表的な中隔部および後側壁部左室セクタの容積曲線を示した。Case 1 では、両セクタの容積曲線は同一のパターンを示し、収縮期、

拡張期ともに容積変化は一樣であると考えられた。Case 2 では、両セクタともに拡張期容積曲線の勾配は、Case 1 の症例に比べて鈍化する傾向をみたが、中隔部と後側壁部との間に差を認めなかった。Case 3 では、中隔部と後側壁部の間で明らかな容積変化の差異を認め、特に中隔部で拡張期容積曲線の勾配が著しく鈍化していた。

両セクタの容積曲線から求めた rEF, rPFR, rTPFR, r1/3FF を 3 群間で比較したところ、Fig. 7

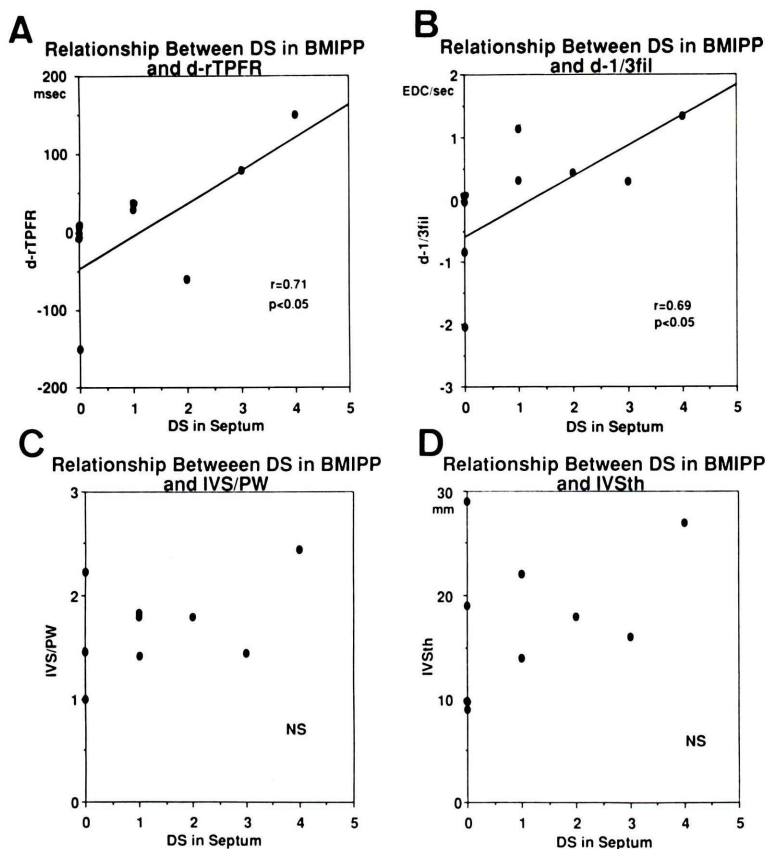


Fig. 8 Relationships between DS in ^{123}I -BMIPP and relative diastolic dysfunction and septal wall thickness. A (upper left): Relationship between DS in ^{123}I -BMIPP and d-rTPFR (the difference between rTPFR in sector 1 and 3). DS in ^{123}I -BMIPP is significantly related to d-rTPFR ($r=0.71$, $p<0.05$). B (upper right): Relationship between DS in ^{123}I -BMIPP and d-1/3fil (the difference between 1/3fil in sector 1 and 3). DS in ^{123}I -BMIPP is significantly related to d-1/3fil. C (lower left): Relationship between DS in ^{123}I -BMIPP and IVS/PW (thickness of septum/posterior wall ratio). DS in ^{123}I -BMIPP is not related to IVS/PW. D (lower right): Relationship between DS in ^{123}I -BMIPP and IVSth (wall thickness of septum). DS in ^{123}I -BMIPP is not related to IVSth.

のように、中隔部位では、ASH-A 群は正常群に比べて、rEF, rPFR, r1/3FF, rTPFR はいずれも有意な差を認めなかった。しかし、ASH-B 群では、これらの指標において正常群に比し、rPFR, r1/3FF の有意な低下を認め、rTPFR も延長傾向を認めた。また、rEF も低下する傾向を認めた。一方、後側壁部位では、ASH-A 群、ASH-B 群ともに、正常群との間にはこれらの指標に有意な差を認めなかった。さらに、中隔部の ^{123}I -BMIPP

defect score と中隔、後側壁の拡張期充満指標の差 ($\Delta 1/3\text{FF}$, ΔrTPFR) との相関、また、IVSth および IVSth/PWth 比とこれらの機能指標との相関をみると、Fig. 8 に示したごとく、中隔部の ^{123}I -BMIPP defect score の高い症例ほど局所拡張機能障害が高度であることが示された。しかし、中隔の肥厚度と局所拡張機能障害の間には有意な相関関係は認められなかった。

V. 考 察

HCM の ^{123}I -BMIPP 心筋 SPECT 像に関するこれまでの報告によると、 ^{201}Tl 像との解離パターンが一樣でないこと、すなわち、欠損像が ^{201}Tl に比し大きいものや同程度のもの、さらにより欠損像が小さいもの、またこれらが混在するものなど様々であることが一つの特徴となっている^{8,9)}。このような結果が得られた要因の一つに、本疾患自体の多様性が挙げられる。すなわち、HCM は単に閉塞性・非閉塞性に分けられるだけではなく、心筋肥大パターンは非常に多彩であるとされている¹¹⁾。さらに、このような構造上の多様性だけではなく機能的な多様性も存在する可能性がある。本邦で報告された心尖部肥大型心筋症の予後が、他の HCM に比し不整脈等の合併症が少なく、予後がよいとされている^{12,13)} のもこういった機能的多様性によると考えられる。そこで今回の検討においてはその構造上の多様性である肥大様式ができるだけ似通った対象を選択すべく、非対称性中隔肥大 (ASH) を持つ HCM に焦点をあて検討した。

1. ASH を持つ HCM における ^{123}I -BMIPP 心筋 SPECT 像 (壁肥厚と脂肪酸代謝異常との関係)

Kurata らは、ASH をもつ HCM における心室中隔部の ^{123}I -BMIPP 摂取は、肥大のない後壁のそれに比し低下していると報告している¹⁰⁾。われわれの結果も同様に、明らかな欠損像は全て心室中隔部位に認められ、ASH をもつ HCM 8 例中 5 例で欠損像が認められた。したがって、本研究においても、肥大した中隔部位の ^{123}I -BMIPP 摂取は、肥大のない (または、より軽度の肥大を持つ) 後壁に比し低下しているものと考えられた。しかしその一方で、Case 2 のように、著しい中隔肥厚を認めながら ^{123}I -BMIPP 像において異常を示さない症例も認められ、必ずしも壁肥厚と ^{123}I -BMIPP 欠損が一致するとは限らなかった。そこで、中隔肥厚の程度 (IVS/PW, IVSth) と DS との関係を調べたところ、有意な相関関係を認めな

った。すなわち、ASH をもつ HCM において、 ^{123}I -BMIPP 像の欠損像は、主として肥大した中隔部位に認められるにもかかわらず、肥大の程度との関連は著明ではないと考えられた。

HCM における PET を用いた検討によると、中隔部位における ^{18}F -deoxyglucose の取り込みは ^{13}N -ammonia による血流に比し有意に低下していたが、 ^{11}C -palmitate はあまり低下していなかったと報告されている^{6,7)}。この結果は、今回の ^{123}I -BMIPP を用いた今回の検討結果と異なっている。この原因の一つとして、 ^{11}C -palmitate と ^{123}I -BMIPP におけるトレーサカイネティクスの違いが挙げられる。すなわち、 ^{11}C -palmitate が、心筋ミトコンドリアで β 酸化を受けてすみやかに washout されることより、脂肪酸代謝を直接的に反映するトレーサであるのに対し¹⁴⁻¹⁶⁾、 ^{123}I -BMIPP はメチル基を導入しているために β 酸化を受けず、その多くが比較的長時間心筋細胞内に留まる^{17,18)} と考えられており、心筋内動態が異なっているためである。一方、これまで実験的に明らかにされたところによると、 ^{123}I -BMIPP は、心筋トリグリセライド含量や ATP 濃度と密接な関係を有し^{19,20)}、さらにはアドリマイシンを投与したミトコンドリア障害ラット心筋細胞において、ミトコンドリア機能との関係も推測されている²¹⁾。これらの事実より、詳細は未だ不明ではあるが、 ^{123}I -BMIPP は、脂肪酸代謝と密接な関係を有する代謝イメージング製剤であると考えられ、 ^{11}C -palmitate とは異なった脂質代謝異常が表現されうる可能性は十分にある。したがって、 ^{123}I -BMIPP 欠損が主として肥大部位に認められるにもかかわらず肥厚の程度と明らかな関係を認めなかったということは、すなわち、壁肥厚を促進するメカニズムと脂質代謝異常のメカニズムが異なっていることを示唆していると考えるのが妥当と思われた。次に、心筋細胞における代謝異常の終末像と考えられる心筋線維化と脂肪酸代謝異常の関係を検討するために、 ^{123}I -BMIPP 像と ^{201}Tl 像の対比検討を行った。

2. ^{123}I -BMIPP 像と ^{201}Tl 像との対比 (脂肪酸代謝異常と心筋線維化との関係)

まず、壁肥厚を有する中隔部における ^{123}I -BMIPP 欠損像と ^{201}Tl 欠損像との関係を検討した。その結果、全症例において ^{123}I -BMIPP 欠損像 \geq ^{201}Tl 欠損像であった。したがって、Kurata らがすでに指摘しているように、肥厚部位の脂肪酸代謝異常は、 ^{201}Tl 異常に先だって生じている可能性が高いと考えられた¹⁰⁾。ただし、この ^{201}Tl 欠損は、運動負荷 3 時間後像での欠損像であるので、高度虚血を示している可能性は否定できない。しかし、明らかな再分布像が認められないことから、やはり心筋線維化を示している可能性が高いと考えられ、この部位に生じている機能異常 (脂肪酸代謝異常) が高じるにしたがって心筋線維化へと進行していくものと考えられた。また、シンチ像はあくまで相対像であるので、左室全体が一樣に脂肪酸代謝障害をきたしていた場合はおそらく、一見正常像を示すと考えられ、この可能性はこれらのシンチ所見だけでは否定できないものと考えられる。

一方、中隔以外の部位、とりわけ非肥厚部位である後壁部に関しては、 ^{201}Tl で欠損像 (全て low uptake) が HCM 9 例中 5 例に認められたにも関わらず、 ^{123}I -BMIPP では全く欠損像を認めなかった。この原因としては、まず、肥大部分における ^{201}Tl の高カウントのために非肥大部分が相対的に低カウントとなり欠損像として描出された可能性が挙げられる。また、 ^{201}Tl 像が、虚血性変化を示しているにも関わらず、 ^{123}I -BMIPP 像で虚血所見を呈さなかった可能性もある。そのほか、非肥大部分にも肥大部分と同様の組織学的異常が認められていることより²²⁾、 ^{123}I -BMIPP 異常とは別の原因、すなわち、心筋細胞膜上の Na-K ATPase を介する ^{201}Tl の摂取・排出 (保持) 異常によってこれらの欠損像が生じている可能性も否定できず、 ^{123}I -BMIPP 欠損像 $<$ ^{201}Tl 欠損像の関係についてはさらに検討する必要がある。

3. ^{123}I -BMIPP 像と局所拡張機能との関係

^{123}I -BMIPP ならびに ^{201}Tl 心筋シンチ上の以上

の問題点をさらに心機能の面から検討すべく、これらの症例に対し心プールシンチグラフィ・セクタ解析による局所機能解析を行い、この結果得られた局所拡張機能と ^{123}I -BMIPP 異常の関係を検討した。

心プールシンチグラフィ・セクタ解析は、Vital ら²³⁾ によって開発された方法であるが、最初、彼らは左室を 28 分割して行っている。しかし、セクタ数が多いとセクタ内の放射能カウント数の低下より統計的誤差が大きくなってしまい、少なくとも今回行ったような時相解析には適さない。そこで、中隔部と後壁部の機能を比較することを目的に、左室を 4 分割する方法でセクタ解析を行った。その結果、 ^{123}I -BMIPP 異常が (+) かつ中隔肥厚 (+) 部位の局所拡張機能は、 ^{123}I -BMIPP 異常 (-) 部位に比し低下が著しかった。また、中隔部位の ^{123}I -BMIPP 異常と壁肥厚の程度とは明らかな関連を認めなかったのに対し、中隔部位の後壁部位に対する相対的拡張機能異常、すなわち、rTPFR の差および 1/3 fil の差とは相関関係が認められ、脂肪酸代謝異常と拡張機能障害との密接な関係が示唆された。

HCM の主たる血行動態異常は拡張機能異常であるが、この拡張機能異常は一般に、左室弛緩速度の低下、左室圧・容積曲線の上方への移動、拡張期充満速度の低下等によって、左室全体の機能として評価されてきた²⁴⁾。しかし、拡張機能障害の程度に局所間でばらつき (拡張期 asynchrony) があり、このばらつきがさらに左室全体の拡張機能に悪影響を与えている²⁵⁾。また、拡張機能障害は、組織学的所見と同様に、肥大部分だけでなく非肥大部分においても認められ²⁶⁾、必ずしも肥大の程度と関係するものではないとの報告もある²⁷⁾。よって、本症における拡張機能障害の詳細な検討には局所機能評価が必要と思われる、今回われわれは心プールシンチグラフィ・セクタ解析を行った。その結果、本症における局所拡張機能と ^{123}I -BMIPP 像は、密接な関係を有していた。一方、壁肥厚の程度と ^{123}I -BMIPP 像には明らかな関係が認められなかった。したがって、心筋肥大とそ

の構築異常によらない心機能異常が、本イメージング法によって描出されうる可能性を示唆するものと考えられた。なお、HCM 患者への服薬は検査当日のみの中止としたが、心筋脂肪酸代謝および HCM の心機能に影響を与えるとされる Ca 拮抗剤が多くの症例で投与されており、検査への影響を完全に否定することはできない。

HCM では、家族性を示す症例があることが知られ、その遺伝形式は常染色体優性遺伝を示す。近年、Seidman らが、家族性 HCM の家系で、ミオシン重鎖遺伝子における変異を報告し注目されている²⁸⁾が、このような収縮蛋白だけではなく、細胞膜上の Na-K ATPase の異常やコラーゲンの変化も報告されている²⁹⁾。さらに、心筋肥大や脂肪酸代謝に大きな影響を与えられると考えられる交感神経機能異常の存在も報告されている⁵⁾。したがって、これらの発生異常に基づく構造異常より、情報伝達系を介して心筋肥大や脂肪酸に関わる代謝異常がもたらされている可能性は十分に考えられる。またさらに、Seidman らは、かかる遺伝子異常が家族性 HCM の約半数でしか検出されないことも報告しており³⁰⁾、本疾患における臨床病態の多様性を裏づける結果となっている。そういった疾患自体の多様性をふまえて、本症における原因検索、確定診断、予後評価、治療方針の決定の意味から、 ^{123}I -BMIPP のような代謝イメージング製剤による局所的代謝異常の検出や、局所機能との関連に関する詳細な検討が、今後さらになされるべきものと考えられた。

VI. まとめ

(1) HCM における局所心筋脂肪酸代謝異常(^{123}I -BMIPP の心筋取り込み異常)と左室壁厚および局所左室壁運動異常(局所拡張能)との関係を検討した。

(2) ^{123}I -BMIPP 心筋 SPECT 異常は主として壁肥厚の著しい部位に認められたが、著しい中隔肥厚を認める症例(Case 2)で ^{123}I -BMIPP 集積異常が認められず、必ずしも肥厚の程度との関連は明らかでなかった。

(3) しかし、中隔肥厚(+)かつ ^{123}I -BMIPP 欠損(+)部の局所左室拡張能(rPFR, rTPFR, 1/3 fil)は ^{123}I -BMIPP 欠損(-)部位に比し低下しており、さらに、中隔部と後壁部の局所拡張機能の差(d-rTPFR および d-1/3 fil)は DS と相関関係を示した。

(4) 以上の結果より、 ^{123}I -BMIPP 異常は、肥厚の程度よりもむしろ局所の拡張機能障害との間に密接な関係があると考えられ、その臨床的有用性が示唆された。

文 献

- 1) Chikamori T, Counihan PJ, Doi YL, Takata J, Stewart JT, Frenneaux MP, et al: Mechanisms of exercise limitation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 19: 507-512, 1992
- 2) Nihoyannopoulos P, Karatasakis G, Frenneaux M, McKenna WJ, Oakley CM: Diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: Relation to exercise capacity. *J Am Coll Cardiol* 19: 536-540, 1992
- 3) Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU: Triple control of relaxation: Implication in cardiac disease. *Circulation* 69: 190-196, 1984
- 4) Brutsaert DL, Housmans PR, Goethals MA: Dual control of relaxation: Its role in the ventricular function in the mammalian heart. *Circ Res* 47: 637-652, 1980
- 5) Brush JE Jr, Eisenhofer G, Gary M, Stull R, Marson BJ, Cannon RO, et al: Cardiac norepinephrine kinetics in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 79: 836-844, 1989
- 6) Grover-McKey M, Schweiger M, Krivokapich J, Perloff JK, Phelps ME, Schelbert HR, et al: Regional blood flow and metabolism at rest in mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 13: 317-324, 1989
- 7) Geltman EM: Metabolic imaging of patients with cardiomyopathy. *Circulation* 84 (Suppl 1): I-265-I-272, 1991
- 8) 鳥塚莞爾, 米倉義晴, 西村恒彦, 大嶽 達, 分校久志, 玉木長良, 他: 心筋脂肪酸代謝イメージング剤 β -メチル-p-(^{123}I)-ヨードフェニルペンタデカン酸注射液の第3相臨床試験——多施設による有効性と安全性の検討——. *核医学* 29: 413-433, 1992
- 9) 鳥塚莞爾, 米倉義晴, 西村恒彦, 玉木長良, 植原敏勇: 心筋脂肪酸代謝イメージング剤 β -メチル-p-(^{123}I)-ヨードフェニルペンタデカン酸の第2相臨床試験——投与量および適応疾患の検討——. *核医学* 29: 305-317, 1992

- 10) Kurata C, Tawarahara K, Taguchi T, Aoshima S, Kobayashi A, Yamazaki N, et al: Myocardial emission computed tomography with iodine-123-labeled beta-methyl-branched fatty acid in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med* **33**: 6-13, 1992
- 11) Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE: Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol* **48**: 418-428, 1981
- 12) Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, Takatsu F, et al: Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T wave (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* **44**: 401, 1979
- 13) 宮崎義隆, 志田正典, 松山公明, 千葉未知夫, 中田真詩, 酒井順雄, 他: いわゆる apical hypertrophy の臨床的検討: Apical hypertrophy (Japanese type) と apical ASH の比較検討. *心臓* **19**: 559-568, 1987
- 14) Schelbert HR, Henze E, Solor H, Grossman RG, Huang SC, Barrio JR, et al: Effects of substrate availability on myocardial C-11 palmitate kinetics by positron with ventricular dysfunction. *Am Heart J* **111**: 1055-1064, 1986
- 15) Schwaiger M, Schelbert HR, Keen R, Vinten-Johnson J, Hansen H, Selin C, et al: Retention and clearance of C-11 palmitic acid in ischemic and reperfused canine myocardium. *J Am Coll Cardiol* **6**: 311-320, 1985
- 16) Schon HR, Schelbert HR, Robinson G, Najafi A, Huang SC, Hansen H, et al: C-11 labeled palmitic acid for the non-invasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography. II. Kinetics of C-11 palmitic acid in normal myocardium. *Am Heart J* **103**: 532-547, 1982
- 17) Knapp FF Jr, Ambrose KR, Goodman MM: New radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies. *Eur J Nucl Med* **12**: S39-S44, 1986
- 18) Antar MA: Radiopharmaceuticals for studying cardiac metabolism. *Nucl Med Biol* **17**: 103-128, 1990
- 19) 藤林康久, 米倉義晴, 川井恵一, 山本和高, 玉木長良, 小西淳二, 他: I-123-BMIPP の心筋機能診断薬としての臨床的有用性に関する基礎検討——脂肪酸代謝阻害剤による影響——. *核医学* **25**: 1131-1135, 1988
- 20) Fujibayashi Y, Yonekura Y, Takemura Y, Wada K, Matsumoto K, Tamaki N, et al: Myocardial accumulation of iodinated beta-methyl-branched fatty acid analogue, iodine-125-15-(p-iodo-phenyl)-3-(R,S)methylpentadecanoic acid (BMIPP), in relation to ATP concentration. *J Nucl Med* **31**: 1818-1822, 1990
- 21) 緒方雅彦: ¹²⁵I-BMIPP による心筋ミトコンドリア機能評価——アドリアマイシン心筋障害ラットを用いて——. *核医学* **26**: 69-76, 1989
- 22) Henry WL, Clark CE, Roberts WC, Morrow AG, Epstein SE: Differences in the distribution of myocardial abnormalities in patients with obstructive and nonobstructive asymmetric septal hypertrophy (ASH): Echocardiographic and gross anatomic findings. *Circulation* **50**: 447, 1974
- 23) Vitale DF, Green MV, Bacharach SL, Bonow RO, Watson RM, Findley SL, et al: Assessment of regional ventricular function by sector analysis: A method for objective evaluation of radionuclide blood pool studies. *Am J Cardiol* **52**: 1112-1119, 1983
- 24) Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, et al: Hypertrophic cardiomyopathy: The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis* **28**: 1-83, 1985
- 25) Bonow RO, Vitale DF, Maron BJ, Bacharach SL, Frederick TM, Green MV, et al: Regional left ventricular asynchrony and impaired global left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: Effect of verapamil. *J Am Coll Cardiol* **9**: 1108-1116, 1987
- 26) Ishida Y, Kim BH, Matsubara N, Takeda H, Tsuneoka Y, Hiraoka T, et al: LV early filling functions diffusely impaired in hypertrophic cardiomyopathy with localized hypertrophy. *Circulation* **74** (Suppl II): II-451, 1986
- 27) Spirito P, Maron BJ: Relation between extent of left ventricular hypertrophy and diastolic filling abnormality in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **15**: 808-813, 1990
- 28) Jarcho JA, McKenna W, Pare JAP, Solomon SD, Holcombe RF, Dickie S, et al: Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14ql. *N Engl J Med* **321**: 1372-1378, 1989
- 29) Weber KT, Janicki JS, Schroff SG, Pick R, Chen RM, Bashey RI: Collagen remodelling of the pressure-overload, hypertrophied non-human primate myocardium. *Cir Res* **62**: 757, 1988
- 30) Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, Levi T, McKenna W, Seidman CE, et al: Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* **326**: 1108-1114, 1992

Summary

Relationship between Reduced Myocardial Uptake of Beta-Methyl-p-(¹²³I)-Iodophenyl-Pentadecanoic Acid (¹²³I-BMIPP) and Regional Diastolic Ventricular Dysfunction in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

Takakazu MOROZUMI*, Yoshio ISHIDA*, Masatsugu HORI*,
Takenobu KAMADA*, Hidetoshi YAMAGAMI**, Takahiro KOZUKA**,
Hideo KUSUOKA*** and Tsunehiko NISHIMURA***

*First Department of Medicine, Osaka University School of Medicine

**Department of Radiology, Osaka University School of Medicine, Osaka, Japan

***Department of Tracer Kinetics, Biomedical Research Center,
Osaka University School of Medicine

To assess whether regionally depressed myocardial uptake of beta-methyl-p-(¹²³I)-iodophenyl-pentadecanoic acid (¹²³I-BMIPP), is related to regional ventricular diastolic dysfunction in patients (pts) with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), we carried out ¹²³I-BMIPP myocardial SPECT and radionuclide ventriculography (RNV) at rest in 9 HCM pts (eight pts with asymmetric septal hypertrophy (ASH), and one patient with apical hypertrophy). The defects of ¹²³I-BMIPP were semiquantitatively estimated by segmental analysis. Regional LV function was determined by sector analysis in RNV: regional peak filling rate (rPFR), regional time to peak filling rate (rTPFR), and early 1/3 filling rate (1/3fil) were estimated in the LV septal and posterior sectors. Wall thickness was evaluated with M-mode echocardiography. As results, the defects of ¹²³I-BMIPP myocardial

SPECT, were found frequently in septal wall, but any defect was not recognized in all septum with significant hypertrophy. Also, the degree of septal hypertrophy was not significantly related to BMIPP defect score. However, the regional diastolic function (rPFR, rTPFR, 1/3fil) in the septal lesions with ¹²³I-BMIPP defects was decreased more than those without ¹²³I-BMIPP defect in HCM. Furthermore, the relative regional diastolic dysfunction (the differences between rTPFR and 1/3fil in the septum and in the posterior wall) was significantly related to BMIPP defect score. In conclusion, this results suggest that the decreased uptake of ¹²³I-BMIPP is related to regional diastolic dysfunction more than wall hypertrophy.

Key words: ¹²³I-BMIPP, Hypertrophic cardiomyopathy, Diastolic function.